

Tartu Ülikool
Psühholoogia Instituut

Triin Hellamaa

KATEHHOOL-O-METÜÜLTRANSFERAAS (COMT) VAL 158 MET GENOTÜÜBI MÕJU
TÄHELEPANURASKUSTELE JA HÜPERAKTIIVSUSELE LAPSE- JA NOORUKIEAS

Seminaritöö

Juhendaja: Evelyn Kiive

Läbiv pealkiri : COMT val158met ja ATH sümptomid rahvastikupõhises valimis

Tartu 2013

Kokkuvõte

Käesolevas töös uuritakse COMT val158met genotüübi võimalikku mõju aktiivsustähelepanuhäirele normpopulatsioonis. Uuringu teostamiseks kasutatakse Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) noorema kohordi andmeid. Uuringus on ATH sümptomite mõõtmiseks kasutatud af Klintebergi hüperaktiivsuse skaalat (af Klinteberg & Orelan, 1995) 9, 15 ja 18 aastasel ning SNAP-IV skaalat (Swanson, 2001) 15 ja 18 aastasel, mida täitsid õpetajad noorukite kohta. COMT val158met polümorfism määrati PCR meetodil täisverest eraldatud DNast. Statistiliselt usaldusväärseima tulemusena leiti, et 18 aastasel tüdrukutel oli motoorse rahutuse skoor oluliselt kõrgem val/val genotüübi kandjatel kui met alleeli kandjatel ($p=0,001$). Tulemustes ilmnesevad tugevad soolised erinevused, mida on varem vähe uuritud.

Abstract

The effect of catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met genotype on inattention and hyperactivity among children and adolescents.

Current paper studies whether COMT val158met genotype affects activity deficit-hyperactivity disorder (ADHD). This research uses data from Estonian Children Personality Behaviour and Health Study's younger cohort. In that research ADHD symptoms in younger cohort were measured using af Klinteberg hyperactivity scale (af Klinteberg & Orelan, 1995) on 9, 15 and 18 year olds and SNAP-IV scale (Swanson, 2001) on 15 and 18 year olds, which was based on the teachers view of their students. COMT val158met polymorphism was identified using PCR method on DNA separated from blood. Results showed that ADHD scales and COMT genotypes are related. Statistically most significant result was found in motor restlessness, where 18 year old girls who carried val/val genotype had significantly higher scores than met allele carriers. Results indicated to gender differences that have not been studied before.

Sissejuhatus

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH)

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire on seisund, mis tihti mõjutab isikut läbi tema elu. Vastavalt DSM-IV diagnostilisele käsiraamatule kirjeldatakse ATH-d kui püsivat tähelepanematuset ja/või hüperaktiivsuse/impulsiivsuse mustrit, mis esineb tihedamalt kui teistel samal arenguastmel olevatel isikutel (APA, 2000). See on levinud, kliiniliselt heterogeenne (võttes arvesse komorbiidsust, soolisi erinevusi, kulgu ja tulemusi), etioloogiliselt keeruline häire, mida iseloomustab varajane algus vanusele mittekohaste ja püsivate sümptomitega nagu näiteks tähelepanematus, hüperaktiivsus ja impulsiivsus (Banaschewski, 2010) ning see kahjustab sotsiaalsel, akadeemilisel ja kutsetegevust lastel, noorukitel ning täiskasvanutel (Kebir & Jooper, 2011).

ATH on üks enamlevinud psühhopatoloogiaid, mille levikuks pakutakse alates 3%-st kuni 12%-ni (APA, 2000; Faraone, Sergeant, Gillberg, & Biederman, 2003; Polanczyk jt, 2007) ning Ameerika Ühendriikide Haiguste Kontrolli ja Ärahoidmise Keskus on esinemissageduseks määranud 9,5% (Visser, Bitsko, Danielson, & Perou, 2010). Alamtüüpide esinemistõenäosus elu jooksul on 4% (Staller & Faraone, 2006).

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire on neurobioloogiline seisund, mis ei ole ravitav. On siiski üsna lootusrikas, et paljusid sümptomeid on võimalik leevendada läbi erinevate meetmete nagu näiteks ravimid, psühhoteraapia ja kognitiivne teraapia. (Nussbaum, 2011)

Esmased ATH sümptomid on madal impulsiivsuse kontroll ja tähelepanu reguleerimise häired. Uurimused on näidanud, et aju frontaalsagar on vajalik tähelepanu, käitumise ja emotsiooni ülalt-alla töötamiseks ning see piirkond on aktiivsus- ja tähelepanuhäirega patsientidel alaaktiveeritud. (Arnsten jt, 2011)

Soolised erinevused

Varem on aktiivsus- ja tähelepanuhäiret peetud põhiliselt meeste haiguseks, kuid nüüd on uurimused aina enam näidanud, et ATH mõjutab ka üsna suurt hulka naisi. Siiski on meeste ja naiste ATH kliinilises pildis ja kulus olulised erinevused. (Nussbaum, 2011)

Esinemistõenäosust hinnates leiti, et ATH-d esineb lapsepõlves meestel tihedamini kui naistel, sugude vaheline suhe (M:N) ulatub 2:1 kuni 9:1 kliinilises valimis ja 2:1 kuni 3:1 epidemioloogilistes uurimustes (APA, 2000; Arcia & Conners, 1998; Carlson & Mann, 2002; Goodyear & Hynd, 1992; Lahey et al., 1994). Täiskasvanute hulgas vastab ATH diagnostilisele kriteeriumitele ligikaudu võrdselt nii mehi kui naisi (Biederman et al., 1994).

Arcia ja Conners (1998) tõid välja, et aina enam naisi lasevad ennast suunata vaimse tervise spetsialisti juurde tähelepanuraskuste tõttu. Selline oluline tõus abi otsimises naiste hulgas võib näidata, et õpetajad ja vanemad ei ole märganud varasemaid sümptomeid lapsepõlves. Võimalik on, et suurenenud esinemissagedus naistel nooruki- ja täiskasvanueas võib olla seotud sümptomite madalama raskusastmega nooremas eas (Goldstein & Gordon, 2003) või hormonaalsete ning teiste neurobioloogiliste mehhanismidega sellel eluperioodil (Nussbaum, 2011). Erinevad mõõteskaalad ja laborikatsed näitavad, et naistel on oluliselt madalamad tähelepanematus ja hüperaktiivsuse skoorid kui meessoost katseisikutel (Achenbach, 1996; Arnold, 1996; Conners, 1994; Goyette, Conners, & Ulrich, 1978; Trites, Dugas, Lynch, & Ferguson, 1979).

Esinemissageduse täpsuses naiste seas on kaheldud mitmetel põhjustel (Biederman et al., 1994; Staller & Faraone, 2006). Esiteks, praegune diagnostiline kriteerium ATH määramiseks, on välja töötatud peamiselt meestest koosneval valimil, mistõttu selle üldistusvõime on küsitav (Staller & Faraone, 2006). Teiseks, kuna naised on altimad tähelepanematus sümptomitele, mis on vähem häirivad kui hüperaktiivsus ja impulsiivsus, on leitud, et neid suunatakse spetsialistide juurde alles hilisemas elus (Gaub & Carlson, 1997; Gershon, 2002). Seega, naiste ATH madalam esinemissagedus lapsepõlves, võib olla tähelepanuhäire erinevate väljendusviiside tulemus meestel ja naistel. See võimalik aladiagnoosimine omab tõsiseid vaimse tervise ja haridusalaseid probleeme, mis tekitavad vajaduse paremini mõista ATH indikaatoreid naistel (Biederman et al., 1994). Samuti on leitud, et naistel on rohkem sümptomeid, kaasaarvatud emotsioonide düsregulatsioon, kui meestel (Robison et al., 2008). Eelmainitud emotsionaalsete sümptomite maht võibki teha arstidel naiste ATH diagnoosimise raskemaks (Nussbaum, 2011).

Ka aju valgeaine arengu kiirus lahkneb poistel ja tüdrukutel, poistel on see oluliselt tormakam noorukieas. Need erinevused võivad põhjustada ATH esinemise erinevust naistel ja meestel erinevates vanustes. Samuti toob see välja, et poiste ja tüdrukute aju areneb erinevalt ning samavanuste laste sooline võrdlemine ei pruugi viia tulemusteni. (Nussbaum, 2011)

Prefrontaalsagar (PFS) ja ATH

Prefrontaalsagar on kõige hiljem välja arenenud ajuosa, mõjutades meie kõrgeimaid kognitiivseid võimeid. PFS rakusüsteemid säilitavad eesmärkidest ja reeglitest arusaamist ning kasutavad seda infot tähelepanu, tegevuse ja emotsioonide juhtimiseks (Goldman-Rakic, 1995). Uurimused toetavad prefrontaalsagara rolli ülalt-alla töötluse regulatsioonis, näiteks olulisusest sõltuv tähelepanu (Buschman & Miller, 2007). Paljud sensoorsed piirkonnad on

seotud prefrontaalsagaraga, mis võimaldab tal alla suruda ebaoluliste distraktorite töötlust ning suurendada tähenduslike stiimulite töötlust, kuigi viimased ei pruugi olla nii loomupäraselt tähelepanu köitvad. (Barbas et al., 2005; Yamaguchi & Knight, 1990). Olenevalt ülesande nõuetest, prefrontaalsagar hõlbustab püsiva tähelepanu suunamist ühele ülesandele (Wilkins et al., 1987) või korraldab kiireid tähelepanu vahetusi erinevate stiimulite vahel, et täita mitmeid järjestikuseid ülesandeid (Robbins, 2007). Lisaks tähelepanu reguleerimisele, reguleerib prefrontaalsagar ka käitumist ja emotsioone.

Prefrontaalsagar on eriti tundlik: juba suhteliselt väikesed muutused noradrenaliini ja dopamiini tasemetes võivad mõjutada oluliselt selle funktsioone. Seetõttu muutused teedes, mis vahendavad katehoolamiinide ülekannet, võivad kahjustada prefrontaalsagara talitlust, samas ravimid, mis optimeerivad katehoolamiini tegevust, võivad parandada PFS tähelepanu, käitumise ja emotsioonide regulatsiooni. (Nussbaum, 2011)

Viimase kümne aasta jooksul on oluliselt kasvanud ATH neuropatoloogia mõistmine. Sellesse on panustanud erinevate kuvamistehnoloogiate hüppeline areng, nagu näiteks fMRI, MEG, DTI ja SPECT, mis on edendanud ATH neuroloogiliste aluste uurimist. Frontaalpiirkondade väärtalitlus või anomaaliad on olnud üks põhilisemaid leide läbi mitmete uuringute, mis on kasutanud neid meetodeid. (Nussbaum, 2011)

Kuna prefrontaalala areneb kauem, on sellega seotud funktsioonid haavatavamad. Seetõttu täidesaatvad funktsioonid, mis on frontaalsete juhteteede poolt vahendatud, on eriti ohus lapseea arengu käigus.

Katehool-O-metüül transferraas (COMT)

Kaksikute, perekondade ja adopteerimisuuringute abil on leitud, et ATH on tugevalt geneetiliselt mõjutatud, millest tulenevalt pingutatakse palju, et määrata kindlaks geene, mis on seotud selle etioloogiaga (Biederman et al, 2005). Ometi, ATHga seotud geeniuuringutest on saadud väga vasturääkivaid tulemusi. Sellest ajast, kui neid tulemusi seletati vähemalt osaliselt ATH heterogeensuse ja keerukusega (Faraone et al, 2005; Waldman et al, 2006), on välja pakutud, et lihtsamate fenotüüpide kasutamine endofenotüüpideks võiks tõsta geneetiliste efektide leidmist (Castellanos et al, 2002; Gottesman et al, 2003; Waldman, 2005). Endofenotüübid viitavad mõõdetavatele osadele, mis vähendavad fenotüüpide keerukust ning on põhimehhanismidele lähemal kui fenotüübid (Gottesman et al, 2003).

COMT ensüüm on seotud ekstrasünaptilise dopamiini degradeerumisega ning usutakse, et ta mängib eriti olulist rolli dopamiini funktsiooni reguleerimises prefrontaalsagaras, kus teised viisid dopamiini kõrvaldamiseks (nt dopamiini transporterid) ei

ole nii kättesaadavad (Matsumoto et al., 2003; Tunbridge et al., 2004). See suhteliselt levinud valiini (Val) asendus metioniiniga (Met) kodoon 158 juures COMT geenis (COMT Val158Met), annab tulemuseks ensüümi, mille lagunemine on 3-4 korda aeglasem (Lachman et al., 1996). Eelnevast tulenevalt, on met alleeli kandjatel eeldatavasti kõrgeenenud dopamiini tase prefrontaalaladel, kus COMT on vajalik dopamiini inaktiveerimises/tagasihaaramises (Wacker jt, 2012) kuna lammutatakse dopamiini aeglasemalt.

Seega, kuna katehhool-O-metüül-transferaas (COMT) on üks ensüüme, mis vastutab katehhoolamiinide, dopamiini ja noradrenaliini lammutamise eest ja selle funktsionaalne polümorfism val158met COMT geenis kodeerib ensüümi aktiivsust, mille tulemusena reguleeritakse katehhoolamiinide dopamiini ja noradrenaliini taset võib tema variatiivsus COMT tegevuses mõjutada ka dopamiini saadavust prefrontaalkoores. (Kebir & Joober, 2011)

Teades, et dopamiini transporter geen (DAT1) võib mängida väiksemat rolli sünaptilise dopamiini kontrollis prefrontaalsagaras (Moron et al, 2002; Sesack et al, 1998), on välja pakutud, et COMT tegevuse variatsioonid võivad suuresti mõjutada dopamiini sünaptilist saadavust prefrontaalsagaras, kus seda on suurtes kogustes. Samas paljud seda seost uurinud uuringud on andnud negatiivseid tulemusi (Gizer, 2009).

Varasemad uuringud

Kebir ja Joober (2011) vaatasid lähemalt nelja uurimust, mis uurisid COMT val 158met seotust aktiivsuse- ja tähelepanuhäirega. Kaks uuringut neist ei leidnud mingeid seoseid. Esimene uuring, kus osales 124 last kasutas erinevaid tähelepanu ülesandeid (nt. *stop and go/no-go*) (Mills et al, 2004). Teises uuringus osales 118 last ja neid mõõdeti WCST, TOL-i ja ise-järjestatud osutavat katset, mis mõõdab täidesaatvaid funktsioone (nt. töömälu, planeerimine ja eesmärgi muutmine) (Taerk et al, 2004). Kolmas uurimus, kus oli 61 katseisikut, vaatles püsiva tähelepanu mahtu seoses val158met polümorfismiga (Bellgrove et al, 2005). Vastupidiselt ootustele seostati met alleeli püsiva tähelepanu halvenemisega. Teades, et prefrontaalsagara poolt vahendatud ülesannetega toimetulemine võib olla kahjustatud nii hüpo- kui hüperdopaminergilistest olekutest (Andreou et al, 2007), pakkusid autorid, et aeglasem COMT-i met alleeliga seotud dopamiini tühjendus võib olla tunnetusele ebasoodne ATH korral (Bellgrove et al, 2005). Neljas uurimus, kus COMT val alleeli uuriti isikutel, kes said kõrgema skoori kui 50 protsentiili ATH skaalal (n = 48), leidis jällegi tulemusi, mis kinnitavad hüpoteesi (Eisenberg et al, 1999). Ainult met/met genotüübiga osalejad tegid märgatavalt vähem vigu, samas val/val ja val/met genotüübi puhul olulisi

erinevusi ei märgatud. Mõjutatud täiskasvanud, kes olid homosügootse val alleeliga, omasid madalamat IQ skoori kui heterosügootsed katseisikud ($n = 45$) (Boonstra et al, 2008).

Hiljutine ATH ja katehhool-o-metüül transferraasi val/met polümorfismide seose metaanalüüs leidis, et praegu saadaolev materjal ei toeta nende kahe vahel olevat seost (Cheuk et al, 2006). Seda järeldust toetavad ka tulemused IMAGE projektist antud polümorfismile (Brookes et al, 2006).

Sengupta jt uurimus (2008) näitas, et val/met polümorfism moduleerib ülesandele orienteeritud käitumist kuid mitte selle käitumise reageerimist MPH (metüülfenidaat) ravile. Lisaks, Thapar jt (2005) uuring pakub välja, et val158met variatsioonid COMT geenis, mis on eelnevalt seostatud täidesaatvate funktsioonidega, võivad olla tegelikult seotud antisotsiaalse käitumisega ATH korral kui, et ATH endaga. Caspi jt (2008) raporteerisid sarnaseid tulemusi, näidates, et homosügootse valiini kandjad 158 kodooni juures COMT geenis olid palju agressiivsemad kui teiste genotüüpide juures. Järelikult teised uurimused keskendusid COMT geeni ja ATH komorbiidsele häirele nagu nt *conduct disorder* (CD) ja *oppositional defiant disorder* (ODD). Qian jt (2009) tõid välja seose val/met teisendi ja ATH ning komorbiidse ODD vahel Hiina valimil.

Eelnevast lähtub, et on leitud seoseid COMT ja tähelepanukäitumishäirete vahel (Pálmason et al, 2010), kuid suurem osa uurimusi, kus seda seost on uuritud ei ole andnud tulemusi (Gizer et al, 2009). Samas enamus ADHD ja COMT uuringuid on viidud läbi kliinilise populatsiooniga, aga kuna ADHD sümptomid on ka normpopulatsioonis levinud-tuleks uurida ka seda.

Eesmärgid

Antud töö eesmärk on selgitada, kas katehhool-O-metüültransferaas (COMT) val158met polümorfism mõjutab rahvastikupõhises valimis lapse- ja noorukieas esinevaid keskendumisraskuste, tähelepanuprobleemide ja hüperaktiivsuse sümptomeid. Selleks kasutatakse Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) noorema kohordi uuringulainetel aastatel 1998, 2004 ja 2007 a kogutud andmeid. Originaalvalimi moodustamine on kirjeldatud M. Harro jt (2001) artiklis.

Meetod

Valim

Selleks, et selgitada, kas (COMT) val158met polümorfism mõjutab rahvastikupõhises valimis lapse- ja noorukieas esinevaid keskendumisraskusi, tähelepanuprobleeme ja hüperaktiivsuse sümptomeid, kasutatakse Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu (ELIKTU) noorema kohordi uuringulaineid aastatel 1998, 2004 ja 2007 andmeid.

Andmete kogumiseks kutsuti osalema koole Tartu maakonnas ning kõigist, kes olid nõus valiti 25 kooli. 1998/99 aastal kutsuti uuringusse nende koolide kõik kolmanda klassi õpilased. Peale esimest lainet võeti välja langenute asemele uusi katseisikuid ning sama tehti ka kolmanda laine puhul.

Antud uurimustöös kasutatakse andmeid, mis on kogutud normpopulatsioonist. Andmeid ei võrrelda kontrollgrupiga.

Mõõtmisvahendid

Uuringus on ATH sümptomite mõõtmiseks kasutatud järgmisi mõõtevahendeid: af Klintebergi hüperaktiivsuse skaalat (af Klinteberg & Orelund., 1995) 9, 15 ja 18 aastaselt ning DSM IV ADHD kriteeriumite põhist SNAP-IV skaalat (Swanson, 2001) 15 ja 18 aastaselt, mida täitsid õpetajad noorukite kohta.

COMT val158met polümorfism määrati PCR meetodil täisverest eraldatud DNAST (Harro et al., 2008).

Andmeanalüüs

Andmeanalüüsi teostas programmiga SPSS 17.0. Kõik noorema kohordi tulemused saadi kasutades mitteparameetrilisi teste (Kruskal-Wallis ja Mann-Whitney), sest skoorid ei jaotunud vastavalt normaaljaotusele.

Tulemused

Vaatluse all olevas ELIKTU nooremas kohordis osales uuringul 584 isikut, kellest 278 (47,6%) olid poisid ja 306 (52,4%) tüdrukud. Uuringualuseid oli 9 aastaselt 494, 15 aastaselt 401 ning 18 aastaselt 226. Kogu katseisikute hulgast 117-l oli COMT val158met val/val genotüüp, 298-l val/met genotüüp ja 166-l met/met genotüüp.

Jagasin tulemused kolme alaskaalasse, esimesed kaks vastavalt DSM-IV diagnostilisele käsiraamatule, mis kirjeldab ATH-d kui püsivat tähelepanematuset ja/või hüperaktiivsuse/impulsiivsuse mustrit ning kolmas on agressiivsus.

Tähelepanematuset ja keskendumisraskuste alaskaala

Analüüsides COMT val158met genotüübi seost keskendumisraskustega ei ole näha olulisi tulemusi (vt Tabel 1).

Tabel 1. COMT val158met genotüübi seos keskendumisraskustega

Keskendumisraskused (keskmine astak)	9 aastaselt	15 aastaselt	18 aastaselt
Val/Val	235,5	213,14	120,71
Val/Met	240,17	190,71	113,39
Met/Met	264,13	208,4	108,56
Hii-ruut	3,373	3,118	0,982
Olulisustõenäosus	0,185	0,210	0,612

Vaadates poisse ja tüdrukuid eraldi võib näha tendentsi, et tüdrukute skoor võib olla mõjutatud genotüübist 9 ja 15 aastaselt (vt Tabel 2)

Tabel 2. COMT val158met genotüübi seos keskendumisraskustega. Poisid ja tüdrukud eraldi.

Keskendumisraskused (keskmine astak)	9 aastaselt		15 aastaselt		18 aastaselt	
	P	T	P	T	P	T
Val/Val	117,39	117,92	90,66	124,57	47,84	74,16
Val/Met	111,67	129,63	90,35	100,57	47,45	66,03
Met/Met	117,37	147,23	101,93	105,63	41,92	66,83
Hii-ruut	0,438	5,230	1,868	5,091	0,884	1,015
Olulisustõenäosus	0,803	0,073	0,393	0,078	0,643	0,602

Proovides leida genotüüpi või alleeli, mis võib olla peamiseks mõjutajaks tüdrukute kõrgemale keskendumisraskuste skoorile näeme, et 9 aastaselt kõrgem tüdrukute keskendumisraskuse skoor on rohkem seotud met/met genotüübiga kui val alleeliga ($p=0,039$) kuid 15 aastaselt on skoor suurem val/val genotüübiga katseisikutel kui met alleeli kandjatel ($p=0,028$).

Tähelepanematust mõõdeti SNAP-IV testi abil, mida kasutati vaatluse all oleva kohordi puhul vanustes 15 ja 18. Seega andmed 9 aastasena puuduvad.

Tähelepanematuses on võimalike seoseid näha kui vaadata sugusid eraldi. Poistel on tähelepanematuse skoor kõrgem 15 aastaselt, kus met/met genotüübi kandjatel kõrgemad skoorid kui val alleeli kandjatel ($p=0,025$) ning tüdrukutel on pigem näha tendentsi, et val/val genotüübi kandjatele annavad õpetajad tähelepanematuse skaalal kõrgemaid hindeid 15 aastaselt ($p=0,090$).

Hüperaktiivsuse ja impulsiivsuse alaskaala

Kasutatakse andmeid motoorse rahutuse ja hüperaktiivsuse skooridest.

Motoorse rahutuse skoori vaadates selgub, et 15 ja 18 aastaselt on seos COMT val158met genotüübi ja hüperaktiivse/impulsiivse käitumise vahel. Lähemal vaatlusel selgub, et 15 aastaselt on olulisemaks mõjutajaks met/met genotüüp kui val alleel ($p=0,026$) ning 18 aastaselt val/val genotüüp võrreldes met alleeliga ($p=0,019$). (Vt tabel 3)

Tabel 3. COMT val158met genotüübi seos motoorse rahutusega.

Motoorne rahutus (keskmine astak)	9 aastaselt	15 aastaselt	18 aastaselt
Val/Val	248,84	197,75	132,21
Val/Met	238,45	190,23	112,90
Met/Met	257,56	219,50	101,25
Hii-ruut	1,763	5,236	7,118
Olulisustõenäosus	0,414	0,073	0,028

Edasiseks analüüsiks tuleks vaadata sugusid eraldi, nägemaks, kas leitud seosed tulenevad konkreetse soo tulemuste mõjutustest.

Tabel 4. COMT val158met genotüübi seos motoorse rahutusega. Poisid ja tüdrukud eraldi.

Motoorne rahutus (keskmine astak)	9 aastaselt		15 aastaselt		18 aastaselt	
	P	T	P	T	P	T
Val/Val	120,49	127,75	93,47	108,24	46,63	85,83
Val/Met	111,15	129,59	85,95	104,37	48,28	64,55
Met/Met	116,14	139,79	107,37	110,65	41,01	60,57
Hii-ruut	0,739	1,173	5,858	0,494	1,408	10,481
Olulisustõenäosus	0,691	0,556	0,053	0,781	0,495	0,005

Analüüsides andmeid, vaadates sugusid eraldi, selgub, et olulised erinevused on mõjutatud 15 aastaselt poiste tulemustest ning 18 aastaselt tüdrukute omast. 15 aastaselt on poiste tulemused mõjutatud met/met genotüübist ($p=0,021$) ning tüdrukutel 18 aastaselt on val/val genotüübi kandjatel oluliselt kõrgem motoorse rahutuse skoor kui met alleeli kandjatel ($p=0,001$).

Nii nagu tähelepanematusel puhulgi mõõdeti ka hüperaktiivsust/impulsiivsust SNAP-IV testi abil, mida kasutati vanustes 15 ja 18 ning seetõttu andmed 9 aastaselt puuduvad. Hüperaktiivsuse/impulsiivsuse tulemustes on näha, et 18 aastaselt genotüübi mõju on üsna oluline (vt tabel 5).

Tabel 5. COMT val158met genotüübi seos hüperaktiivsuse/impulsiivsusega.

Hüperaktiivsus/impulsiivus (keskmine astak)	15 aastaselt	18 aastaselt
Val/Val	214,26	153,31
Val/Met	208,53	136,94
Met/Met	224,90	116,10
Hii-ruut	1,483	9,443
Olulisustõenäosus	0,476	0,009

Antud seost sügavamalt analüüsides leidub, et val alleeli kandjatel on kõrgem skoor kui met/met genotüübiga isikutel ($p=0,007$). Tüdrukuid ja poisse eraldi vaadates selgub, et antud seos võib olla rohkem mõjutatud tüdrukute tulemustest, kus samamoodi val alleel mõjutab kõrgemat skoori ($p=0,013$).

Agressiivsuse alaskaala

Analüüsides poiste ja tüdrukute skooride koos leidub, et genotüübid ja agressiivsuse skoorid on omavahel seotud 15 aastast (p=0,030).

Tabel 6. COMT val158met genotüübi seos agressiivsusega.

Agressiivsus (keskmine astak)	9 aastast	15 aastast	18 aastast
Val/Val	236,20	213,66	121,71
Val/Met	246,18	186,28	112,55
Met/Met	252,81	217,18	109,41
Hii-ruut	0,851	7,011	1,101
Olulisustõenäosus	0,654	0,030	0,577

Vaadates sugusid eraldi seos nõrgeneb ning ilmneb ainult tüdrukutel 15 aastast (p=0,057). Proovides leida genotüüpi, mis võiks olla mõjutajaks kõrgemale agressiivsuse skoorile seos nõrgeneb veelgi. Analüüsi tulemustest on näha, et 15 aastast on tendents kõrgemale skoorile val/val genotüübiga tüdrukutel (p=0,113) ja met/met genotüübiga poistel (0,131).

Arutelu

Käesolevas töös saadud tulemused kinnitavad, et COMT val158met genotüüp on seotud aktiivsuse- ja tähelepanuhäire erinevate komponentidega. Leiti, et met/met genotüüp on 9 aastaste tüdrukute puhul seotud kõrgema skooriga keskendumisraskuste alaskaalal ning poistel 15 aastasel tähelepanematusel ja motoorse rahutusega. Val/val genotüüp mõjutab aga tüdrukute tulemusi nii 15 aastasel keskendumisraskuste ja tähelepanematusel alaskaaladel kui ka 18 aastasel motoorses rahutuse alaskaalal.

Bellgrove (2005) leidi, et met alleel on seotud püsiva tähelepanu hajumisega kinnitavad antud töös 9 aastaste tüdrukute keskendumisraskuste ja 15 aastaste poiste tähelepanematusel alaskaalade tulemused. Keskendumisraskuste ning tähelepanematusel alaskaalade tulemused 15 aastaste tüdrukute puhul kinnitavad aga Boonstra (2008) leidi, et val alleeli kandjad teevad tähelepanu nõudvates ülesannetes rohkem vigu.

Kuigi met alleeli on seostatud kõrgete hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skooridega, antud uuringu tulemustes seda ei kajastu. See võib tuleneda ka sellest, et antud järeldus on tehtud põhiliselt täiskasvanutest põhineval valimil. (Ettinger et al., 2006; Gothelf et al., 2007; Michaelovsky et al., 2008; Reuter et al., 2006).

Antud uuringu tulemust, kus leidub, et motoorne rahutus ja COMT val158met genotüüp on tugevalt seotud tüdrukutel 18 aastasel ja poistel 15 aastasel, ei ole välja tulnud varasemates uuringutes. Seost, kus tüdrukutel 18 aastasel on kõrgemad motoorse rahutuse skoorid val/val genotüübi kandjatel ($p=0,001$), saab lugeda oluliseks tulemuseks, mida tasub kindlasti edasi uurida.

Caspi jt (2008) leidsid, et homosügootse valiini kandjad 158 kodooni juures COMT geenis olid palju agressiivsemad kui teiste genotüüpide esindajad. Käesoleva uuringu tulemustest võib leida taolist tendentsi 15 aastaste tüdrukute tulemuste osas. 15 aastaste poiste tulemused aga näitavad tendentsi, et hoopis met/met genotüüp võib olla mõjutajaks. Samas, agressiivsuse skoorid ei ole statistiliselt usaldusväärsed eriti arvestades olulisuse kahanemist, proovides leida täpsemat seost. Esialgne seos, analüüsides sugusid koos, võis tuleneda suuremast katseisikute arvust, mis võis anda taolise tulemuse. Edasi analüüsides isikute arv testis kahanes ja koos sellega ka tulemuste usaldusväärsus.

Leitud tulemustest on näha, et val/val genotüüp võib olla oluliseks prediktoriks tüdrukute ATH määramisel, sest 15 aastasel oli see kõrgemate skooridega seotud nii keskendumisraskustes, kui tähelepanematuses ning 18 aastasel motoorses rahutuses. Sinna hulka võib veel lisada ka tõsiasja, et 18 aastasel mõjutas tüdrukute kõrgemaid

hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skoorid val alleel. Poistel tundub aga määravaimaks genotüübiks olevat met/met, millega olid seotud kõrgemad skoorid 15 aastaste puhul nii tähelepanematus kui motoorse rahutuse alaskaaladel.

Kuna COMT val158met genotüübi täielikku toimemehhanismi pole veel suudetud kindlaks teha on raske välja pakkuda, miks antud uurimuse tulemused on kohati vastakad ning neile puudub ammendav seletus. Samas, sugude- ja vanustevahelisi erinevusi võib seletada ATH erinev esinemine poistel ja tüdrukutel nii sümptomite tõsiduselt kui ka vanuseliselt. See, et poistel ja tüdrukutel on ATH esinemine seotud erinevate genotüüpidega, võib olla seletatav aju arengu erinevustega.

Tulemuste analüüsimisel tuleb ka arvesse võtta, et katseisikud, kellel oli teatud vanuses probleeme aktiivsuse-tähelepanuhäirega ei pruukinud just selle tõttu jõuda enam järgmisesse vooru kuna neil olid tekkinud raskused õppetöö ja koolis hakkama saamisega ning katseisikud, kes juurde võeti tõenäolisemalt omasid madalamaid ATH skoorid, sest nende haridustee ei olnud takistatud võimalikest sümptomitest. Antud tendents võib seletada, miks tüdrukutel keskendumisraskuste skoorid on mõjutatud erinevatest genotüüpidest 9 ja 15 aastastel ning miks paljud tulemused, mis on ilmnud 15 aastastel ei kajastu enam 18 aastastel.

Tulemusi vaadates on samuti näha, et paljud seosed ilmnevad just 15 aastaste noorte tulemusi analüüsides. Selle põhjuseks võib olla, et 9aastastel võisid katseisikud olla liiga noored ja ATH ei olnud veel välja arenenud, kuid 15 aastastel olid häire sümptomid juba märgata õpetajatele ning 18 aastastel ei pruukinud nad enam kooliteed jätkata.

Kindlasti tasuks uurida ka sama uuringu vanemat kohorti ja saadud tulemusi võrrelda. Kahe kohordi vahelised tulemused ei pruugi küll olla ühesuunalised kuna noorte kasvukeskkonnad on erinevad aga võivad aidata lähemale arusaamisele COMT val158met genotüübi toimemehhanismidest nii poistel kui tüdrukutel.

Edaspidistes uuringutes tuleks võtta arvesse sotsiaal-majanduslikku tausta laste arengu ajal. Erinevas keskkonnas on kohanemiseks kasu erinevatest geenidest ja geenivariantidest ning need geenivariandid, mis mõnes ajas ja keskkonnas on soodsad ei pruugi seda enam teises ajas ja kohas olla.

Käesolevas töös saadud tulemused on piisavad, et antud valdkonda edasi uurida. Edasi uurimiseks tuleb arvesse võtta ka keskkonnatingimusi, sealhulgas sotsiaal-majanduslikku tausta ja peresuhteid. Geenide avaldumine sõltub keskkonnast, kus me viibime ja kasvame ning selle arvestamine võib tuua olulisemaid tulemusi.

Viidatud allikad

- Achenbach, T. M., Howell, C. T., Quay, H. C., & Conners, C. K. (1996). National survey of problems and competencies among four- to sixteen-year olds: Parent's reports for normative and clinical samples. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 56. 1-131.
- af Klinteberg, B., & Orelund, L. (1995). Hyperactive and aggressive behaviours in childhood as related to low platelet monoamine oxidase (MAO) activity at adult age: a longitudinal study of male subjects. *Personality and Individual Differences*, 19, 373-383.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.
- Andreou P, Neale BM, Chen WAI et al (2007) Reaction time performance in ADHD: improvement under fast-incentive condition and familial effects. *Psychol Med*, 37:1703–1715
- Arcia, E., & Conners, C. K. (1998). Gender differences in ADHD? *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 19, 77-83.
- Arnold, L. (1996). Sex differences in AD/HD: Conference summary. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 555-569.
- Arnsten AFT, Pliszka SR, Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav* (2011).
- Banaschewski, T, Becker, K, Scherag, S, Franke, B, Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 3 (2010), 237-257
- Barbas H, Medalla M, Alade O, Suski J, Zikopoulos B, Lera P. Relationship of prefrontal connections to inhibitory systems in superior temporal areas in the rhesusmonkey. *Cereb Cortex* 2005;15:1356–70.
- Bellgrove MA, Domschke K, Hawi Z et al (2005) The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Exp Brain Res* 163:352–360

- Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366:237–248
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Mick, E., & Lapey, K. A. (1994). Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 53, 13-29.
- Boonstra AM, Kooij JJ, Buitelaar JK et al (2008) An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:397–402
- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, ..., Asherson P (2006) The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry*, 11:934–953.
- Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 2007;315:1860–2.
- Carlson, C. L., & Mann, M. (2002). Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 31, 123-129.
- Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, Polo Tomas M, Poulton R, Rutter M, Taylor A, Williams B, Thapar A (2008) A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65:203–210
- Castellanos FX, Tannock R (2002) Neuroscience of attentiondeficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3:617–628
- Cheuk DK, Wong V (2006) Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 36:651–659
- Conners, C. K. (1994). Conners Ratings Scales. In M. E. Edward (Ed.), The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment (pp. 550-578). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A et al (1999) Haplotype relative risk study of catechol-Omethyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD):

- association of the High-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 88:497–502.
- Ettinger U, Joober R, DE Guzman R, O’driscoll GA (2006). Schizotypy, attention deficit hyperactivity disorder, and dopamine genes. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 764–767.
- Faraone S. V., Perlis RH, Doyle AE et al (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313–1323
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry*, 2, 104-113.
- Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Gender differences in ADHD: A meta-analysis and critical review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36, 1036-1045.
- Gershon, J. (2002). A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 5, 143-154
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID (2009) Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 126:51–90.
- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995;14:477–85.
- Goldstein, S., & Gordon, M. (2003). Gender issues and ADHD: Sorting fact from fiction. *ADHD Report*, 11, 7-16.
- Goodyear, R., & Hynd, G. W. (1992). Attention-deficit disorder with (ADD/H) and without (ADD/WO) hyperactivity: Behavioral and differences. *Journal of Clinical Psychology*, 21, 279-305.
- Gothelf D, Michaelovsky E, Frisch A, Zohar AH, Presburger G, Burg M et al (2007). Association of the low-activity COMT 158Met allele with ADHD and OCD in subjects with velocardiofacial syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 301–308.
- Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636–645
- Goyette, C. H., Conners, C. K., & Ulrich, R. F. (1978). Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *Journal of Abnormal child Psychology*, 6, 221-236.

- Harro, J.; Hiio, K.; Nordquist, N.; Parik, J.; Merenäkk, L.; Konstabel, K.; Comasco, E.; Orelan, L.; Veidebaum, T. (2008). Genes of the serotonin transporter and the brain-derived neurotrophic factor: Effects on personality in a longitudinal population-based study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. Abstracts from the XXVI CINP Congress: XXVI CINP Congress, Munich, 13-17 July 2008. Cambridge University Press, 2008, (11; Supplement 1), 225 - 226.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Orelan, L., & Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: The effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25(8), 1497-1511.
- Kebir, O., Joob, R. (2011). Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 261, 8 (2011), 583-594.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243–250.
- Lahey, B.B., Applegate, A., McBurnett, K., Biederman, J., Greenhill, L., Hynd, G. W., ... Richter, J. (1994). DSM-IV field trials for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1673-1685.
- Matsumoto, M., Weickert, C. S., Akil, M., Lipska, B. K., Hyde, T. M., Herman, M. M., . . . Weinberger, D. R. (2003). Catechol-O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 116, 127–137.
- Michaelovsky E, Gothelf D, Korostishevsky M, Frisch A, Burg M, Carmel M et al (2008). Association between a common haplotype in the COMT gene region and psychiatric disorders in individuals with 22q11.2DS. *Int J Neuropsychopharmacol* 11: 351–363.
- Mills S, Langley K, Van der Bree et al (2004) No evidence of association between Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: A case-control study. *BMC Med Genet*, 4:15.

- Monuteaux MC, Biederman J, Doyle AE, Mick E, Faraone SV (2009) Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: specificity to aggressive symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48:757–764
- Moron JA, Brockington A, Wise RA et al (2002) Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci*, 22:389–395
- Nussbaum, N.L. (2011). ADHD and Female Specific Concerns : A Review of the Literature and Clinical Implications. *Journal of Attention Disorders*, 2012, 16: 87.
- Pálmason, H., Moser, D., Sigmund, J., Vogler, C., Hänig, S., Schneider, A., & ... Freitag, C. M. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder phenotype is influenced by a functional catechol-O-methyltransferase variant. *Journal of Neural Transmission*, 117(2), 259-267.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL et al (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164:942–948
- Qian QJ, Liu J, Wang YF, Yang L, Guan LL, Faraone SV (2009) Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample. *Behav Brain Funct* 5:8
- Reuter M, Kirsch P, Hennig J (2006). Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *J Neural Transm (Vienna)* 113: 929–938.
- Robbins TW. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:917–32.
- Robison, R. J., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Faraone, S. V., Adler, L. A., & West, S. A. (2008). Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A retrospective data analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 213-221
- Sengupta S, Grizenko N, Schmitz N, Schwartz G, Bellingham J, Polotskaia A, Stepanian MT, Goto Y, Grace AA, Joober R (2008) COMT Val108/158Met polymorphism and the modulation of task-oriented behavior in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 33:3069–3077.

- Sesack SR, Hawrylak VA, Guido MA et al (1998) Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv Pharmacol* 42:171–174.
- Staller, J., & Faraone, S. V. (2006). Attention deficit hyperactivity disorders in girls: Epidemiology and management. *CNS Drugs*, 20, 170-123.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Arnold LE, Conners CK, Abikoff HB. 2001. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40, 168-179.
- Taerk E, Grizenko N, Ben Amor L et al (2004) Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet*, 5:30
- Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, Aggleton J, Van den Bree M, Owen M, O'Donovan M (2005) Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62:1275–1278
- Trites, R. L., Dugas, F., Lynch, G., & Ferguson, B. (1979). Prevalence of hyperactivity. *Journal of Pediatric Psychology*, 4, 179-188.
- Tunbridge, E. M., Bannerman, D. M., Sharp, T., & Harrison, P. J. (2004). Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 24, 5331–5335.
- Wacker, J., Mueller, E., Henning, J. (2012). How to Consistently Link Extraversion and Intelligence to the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene: On Defining and Measuring Psychological Phenotypes in Neurogenetic Research. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2 (102), 427-444.
- Waldman ID (2005) Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1347–1356
- Waldman ID, Gizer IR (2006) The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 26:396–432

- Wilkins AJ, Shallice T, McCarthy R. Frontal lesions and sustained attention. *Neuropsychologia* 1987;25:359–65.
- Visser, S. N., Bitsko, R. H., Danielson, M. L., & Perou, R. (2010). Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/ hyperactivity disorder among children - United States, 2003 and 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 59, 1439-1443.
- Yamaguchi S, Knight RT. Gating of somatosensory input by human prefrontal cortex. *Brain Res* 1990;521:281–8.

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

/Triin Hellamaa/